

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
14. Juli 2005 (14.07.2005)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
WO 2005/063591 A1

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: B65D 51/24,  
A61M 15/00

[DE/DE]; Vorderer Boehl 23, 55218 INGELHEIM  
(DE). **BOECK, Georg** [DE/DE]; Ahornweg 48, 88471  
LAUPHEIM (DE). **SPALLEK, Michael** [DE/DE];  
Welfenstrasse 14, 55218 INGELHEIM (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2004/014726

(22) Internationales Anmeldedatum:  
27. Dezember 2004 (27.12.2004)

(74) Gemeinsamer Vertreter: **BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH**; Binger Strasse 173,  
55216 INGELHEIM (DE).

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für  
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,  
AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,  
CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES,  
FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,  
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,  
MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG,  
PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM,  
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,  
ZW.

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
103 61 735.3 29. Dezember 2003 (29.12.2003) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme  
von US): **BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH** [DE/DE]; Binger Strasse 173, 55216  
INGELHEIM (DE).

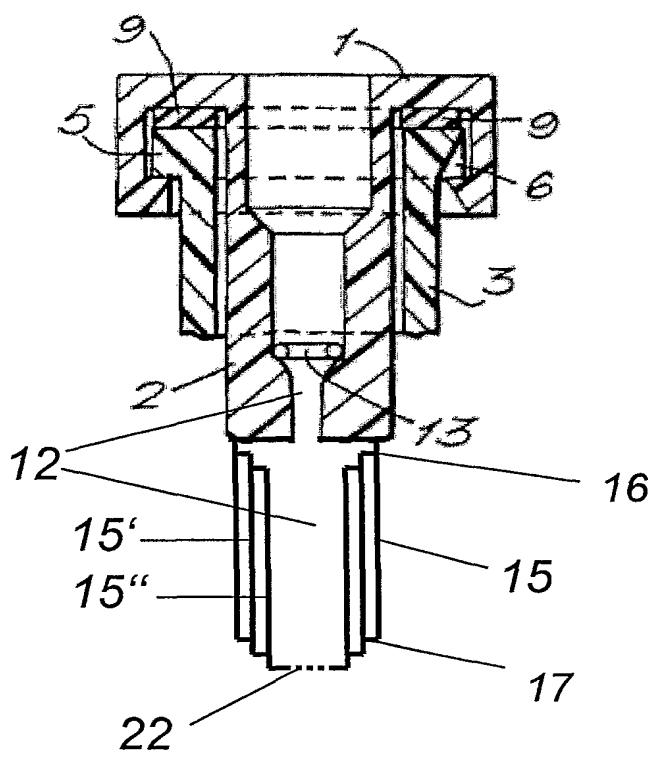
(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **GESER, Johannes**

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: METHOD AND DEVICE FOR FILLING THE DOSING CHAMBER OF AN INHALER FOR THE FIRST TIME

(54) Bezeichnung: VERFAHREN UND VORRICHTUNG ZUM ERSTMALIGEN FÜLLEN DER DOSIERKAMMER EINES  
INHALATORS



(57) Abstract: The invention relates to the first-time filling of a liquid conducting system in an inhaler. According to the invention, a pressure that is built up in the reservoir by mounting the closure thereupon is released when the reservoir is inserted into the inhaler so as to displace liquid from the reservoir by means of the liquid conducting system such that the dead volume of the liquid conducting system is filled with liquid and the nozzle is connected in an air-free manner to the liquid store.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft das erstmalige Befüllen eines Flüssigkeitsleitsystems in einem Inhalator. Es wird vorgeschlagen, einem im Vorratsgefäß durch das Aufstecken des Verschlusses aufgebauten Druck mit dem Einbringen des Vorratsgefäßes in den inhalator unter Verdrängung von Flüssigkeit aus dem Behälter durch das Flüssigkeitsleitsystems mit Flüssigkeit gefüllt und die Düse an Flüssigkeitsleitsvorrat luftfrei angebunden ist.

WO 2005/063591 A1



(84) **Bestimmungsstaaten** (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

— vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

**Veröffentlicht:**

— mit internationalem Recherchenbericht

VERFAHREN UND VORRICHTUNG ZUM ERSTMALIGEN FÜLLEN DER DOSIERKAMMER  
EINES INHALATORS

Die vorliegende Erfindung betrifft medizinische Inhalatoren für medizinische Zwecke, die eine vorgegebene Menge einer bevorzugt pharmazeutischen Flüssigkeit über einen längeren Zeitraum als „weiche“ Aerosolnebel zur Inhalation ausbringen („soft mist™ inhaler“ oder kurz SMI). Um ein solches Gerät handelt es sich beispielsweise bei dem Inhalator des Typs Respimat®, der in der WO 97/12687 näher beschrieben wird. Bei dieser Art, wird der Inhalator mit einer eine größere Menge der Wirkstoffformulierung enthaltenden Kartusche bestückt. Die vorliegende Erfindung betrifft eine Weiterentwicklung des Respimat® -Systems, bei welchem das Bestücken des Geräts mit der Kartusche im Hinblick auf einen schnellen ersten Sprühheinsatz verbessert wird.

### Stand der Technik

Die handlichen Inhalatoren des Respimat® -Typs oder Inhalatoren vom Typ Respimat® Soft® Mist™ Inhaler (SMI), bei welchen eine kleine Menge einer wässrigen Formulierung ohne Hilfe von Treibgasen im Bereich von wenigen Mikrolitern in einen Aerosolnebel zerstäubt wird, sind eine der jüngsten innovativen Entwicklungen auf dem Gebiet der medizinischen Vernebelungstechnik. Aufgrund seiner zylinderähnlichen Form und einer handlichen Größe von weniger als 9 bis 15 cm in der Länge und 2 bis 4 cm in der Breite kann dieses Device jederzeit vom Patienten mitgeführt werden, so dass es damit auch für den regelmäßigen täglichen Gebrauch in bequemer Weise für den Patienten unabhängig vom Ort zur Verfügung steht.

Die technischen Grundlagen dieser Inhalatoren werden z.B. in der WO 91/14468 oder der WO 97/12687, dort besonders die Figuren 6a und 6b, offenbart. Bei diesen Inhalatoren wird die zu vernebelnde Menge der flüssigen Arzneimittelformulierung mittels hohen Drucks von bis zu 500 bar durch eine Mikrodüse mit bevorzugt zwei Düsenausgängen gepresst und dabei in das lungengängiges Aerosol überführt. Auf die genannten Referenzen wird im Rahmen der vorliegenden Erfindungsbeschreibung ausdrücklich in Gänze Bezug genommen.

Dem Respimat® -Prinzip liegen dabei zwei getrennte bauliche Einheiten zugrunde: Zum einen der Inhalator, der die gesamte Mechanik zur Erzeugung des Aerosols enthält und zum anderen eine davon baulich getrennte Kartusche, die die Arzneistoffformulierung enthält.

Zum Gebrauch wird die Kartusche auf eine in dem Inhalator ausgebildete Kanüle aufgesteckt. Durch diese Kanüle wird Flüssigkeit aus der Kartusche in eine Druck- und Dosierkammer gefördert und von dort aus unter Anwendung von Druck durch eine Mikrodüse gepresst. Die Kartusche besteht aus einem mit der Flüssigkeit gefüllten Behälter und einer Verschlusskappe für denselben.

Im wesentlichen besteht ein Zerstäuber vom Respimat® -Typ aus einem kopfseitigen Gehäuseoberteil, einem Gehäuseunterteil, welches gegenüber dem Gehäuseoberteil drehbar gelagerten ist und die Bodenseite definiert, einem Pumpengehäuse, der Düse, einem Sperrspannwerk, einem Federgehäuse, einer Feder und dem Vorratsbehälter.

Das Pumpengehäuse befindet sich im Gehäuseoberteil. An dem kopfseitigen Ende des Pumpengehäuse befindet sich der Düsenkörper mit der Düse bzw. die Düsenanordnung. Darunter befindet sich eine Druckkammer, die Teil eines Zentralrohrs in Form einer zylindrischen Bohrung sein kann. Unterhalb der Druckkammer befindet sich das obere Ende einer Kanüle in Form eines Hohlkolbens, die teilweise in das Zentralrohr hineinragt und dort axial hubartig hin und her bewegt werden kann. Der Hohlkolben ist außerhalb des Zentralrohrs fest mit einem Abtriebsflansch verbunden. Der Abtriebsflansch sitzt auf dem kopfseitigen Ende einer Feder (Schraubfeder) und wird über diese bewegt. Die Schraubfeder befindet sich in einem Federgehäuse, das am Gehäuseoberteil mittels eines Drehlagers drehbar gelagert ist und über ein Sperrspannwerk gespannt und entspannt werden kann. Alle die in diesem Abschnitt aufgeführten Bauelemente befinden sich im Gehäuseoberteil. Der Hohlkolben reicht dabei mit seinem bodenseitigen, unteren Ende bis in den durch die Schraubfeder definierten inneren Hohlraum. Dieser Hohlraum ist nach unten hin offen. Nach oben hin kann er vom Abtriebsflansch begrenzt sein. Die Arzneimittelkartusche wird vom bodenseitigen Ende in diesen Hohlraum der Schraubfeder eingeführt und auf die Kanüle gesteckt. Das Gehäuseunterteil wird dann in axialer Richtung über das Federgehäuse aufgesteckt. Das System aus Hohlkolben, Zentralrohr, Druckkammer und Düse stellt ein System zum Leiten einer Flüssigkeit dar. Die Verbindungsstellen zwischen den einzelnen Bauteilen sind nach Außen hin dicht. Das Flüssigkeitsleitsystem besitzt nur zwei Öffnungen, die untere Öffnung des Hohlkolbens und die Düsenöffnung. Die eine Öffnung dient zur Aufnahme einer Flüssigkeit, die andere, die Düsenöffnung, zur Abgabe derselben.

Als Düsen werden spezielle Düsen verwendet, wie sie beispielsweise die WO 94/07607 oder die WO 99/18530 beschreiben. Auf beide wird hiermit ausdrücklich Bezug genommen.

Die Düse im Düsenkörper ist bevorzugt mikrostrukturiert, d.h. durch Mikrotechnik hergestellt. Mikrostrukturierte Düsenkörper sind beispielsweise in der WO-94/07607 offenbart; auf diese Schrift wird hiermit inhaltlich Bezug genommen, insbesondere auf Figur 1 und deren Beschreibung.

Der Düsenkörper besteht z.B. aus zwei fest miteinander verbundenen Platten aus Glas und/oder Silizium, von denen wenigstens eine Platte einen oder mehrere mikrostrukturierte Kanäle aufweist, die die Düseneinlaßseite mit der Düsenauslaßseite verbinden. Auf der Düsenauslaßseite ist mindestens eine runde oder nicht-runde Öffnung von 2 bis 10 Mikrometer Tiefe und 5 bis 15 Mikrometern Breite, wobei die Tiefe bevorzugt bei 4, 5 bis 6,5 Mikrometern und die Länge bei 7 bis 9 Mikrometern beträgt.

Im Fall von mehreren Düsenöffnungen, bevorzugt sind zwei, können die Strahlrichtungen der Düsen im Düsenkörper parallel zueinander verlaufen oder sie sind in Richtung Düsenöffnung gegeneinander geneigt. Bei einem Düsenkörper mit mindestens zwei Düsenöffnungen auf der Auslaßseite können die Strahlrichtungen mit einem Winkel von 20 Grad bis 180 Grad gegeneinander geneigt sein, bevorzugt wird ein Winkel von 60 bis 150 Grad, insbesondere bevorzugt 80 bis 100°.

Die Düsenöffnungen sind bevorzugt in einer Entfernung von 10 bis 200 Mikrometern angeordnet, stärker bevorzugt in einer Entfernung von 10 bis 100 Mikrometer, besonders bevorzugt 30 bis 70 Mikrometer. Am stärksten bevorzugt sind 50 Mikrometer.

Die Strahlrichtungen treffen sich dementsprechend in der Umgebung der Düsenöffnungen.

Für die Vernebelung trifft die flüssige Arzneimittelzubereitung mit einem Eingangsdruck von bis zu 600 bar, bevorzugt 200 bis 300 bar auf den Düsenkörper und wird letztlich so über die Düsenöffnungen in ein inhalierbares Aerosol zerstäubt. Die bevorzugten Teilchengrößen des Aerosols liegen bei bis zu 20 Mikrometern, bevorzugt 3 bis 10 Mikrometern.

Der Hohlkolben mit Ventilkörper entspricht einer in der WO 97/12687 offenbarten Vorrichtungen. Er ragt teilweise in den Zylinder des Pumpengehäuses hinein und ist im Zylinder axial verschiebbar angeordnet. Der Ventilkörper ist bevorzugt an dem Ende des Hohlkolbens angebracht, das dem Düsenkörper zugewandt ist.

Insbesondere wird auf die Figuren 1-4 - insbesondere Figur 3 - und die dazugehörigen Beschreibungsteile Bezug genommen. Der Hohlkolben mit Ventilkörper übt auf seiner

Hochdruckseite zum Zeitpunkt des Auslösens der Feder einen Druck von 5 bis 60 MPa (etwa 50 bis 600 bar), bevorzugt 10 bis 60 MPa (etwa 100 bis 600 bar) auf das Fluid, die abgemessene Wirkstofflösung aus. Dabei werden Volumina von 10 bis 50 Mikroliter bevorzugt, besonders bevorzugt sind Volumina von 10 bis 20 Mikroliter, ganz besonders bevorzugt ist ein Volumen von 15 Mikroliter pro Hub.

Das Sperrspannwerk enthält die Feder, bevorzugt eine zylindrische schraubenförmige Druckfeder, als Speicher für die mechanische Energie. Die Feder wirkt auf den Abtriebsflansch als Sprungstück, dessen Bewegung durch die Position eines Sperrglieds bestimmt wird. Der Weg des Abtriebsflansches wird durch einen oberen und einen unteren Anschlag präzise begrenzt. Die Feder wird bevorzugt über ein kraftübersetzendes Getriebe, z.B. ein Schraubschubgetriebe, durch ein äußeres Drehmoment gespannt, das beim Drehen des Gehäuseoberteils gegen das Federgehäuse im Gehäuseunterteil erzeugt wird. In diesem Fall enthalten das Gehäuseoberteil und der Abtriebsflansch ein ein- oder mehrgängiges Keilgetriebe.

Das Sperrglied mit einrückenden Sperrflächen ist ringförmig um den Abtriebsflansch angeordnet. Es besteht z.B. aus einem in sich radial elastisch verformbaren Ring aus Kunststoff oder aus Metall. Der Ring ist in einer Ebene senkrecht zur Zerstäuberachse angeordnet. Nach dem Spannen der Feder schieben sich die Sperrflächen des Sperrgliedes in den Weg des Abtriebsflansches und verhindern das Entspannen der Feder. Das Sperrglied wird mittels einer Taste ausgelöst. Die Auslösetaste ist mit dem Sperrglied verbunden oder gekoppelt. Zum Auslösen des Sperrspannwerkes wird die Auslösetaste parallel zur Ringebene, und zwar bevorzugt in den Zerstäuber hinein, verschoben; dabei wird der verformbare Ring in der Ringebene verformt. Konstruktive Details des Sperrspannwerkes sind in der WO 97/20590 beschrieben.

Das Gehäuseunterteil wird in axialer Richtung über das Federgehäuse geschoben und verdeckt die Lagerung, den Antrieb der Spindel und den Vorratsbehälter für das Fluid.

Beim Betätigen des Zerstäubers wird das Gehäuseoberteil gegen das Gehäuseunterteil gedreht, wobei das Gehäuseunterteil das Federgehäuse mitnimmt. Dabei wird die Feder über das Schraubschubgetriebe zusammengedrückt und gespannt, und das Sperrwerk rastet selbstdämmig ein. Der Drehwinkel ist bevorzugt ein ganzzahliger Bruchteil von 360 Grad, z.B.

180 Grad. Gleichzeitig mit dem Spannen der Feder wird das Abtriebsteil im Gehäuseoberteil um einen vorgegebenen Weg verschoben, der Hohlkolben wird innerhalb des Zylinders im Pumpengehäuse zurückgezogen, wodurch eine Teilmenge des Fluids aus dem Vorratsbehälter in den Hochdruckraum vor der Düse eingesaugt wird.

Der Zerstäubungsvorgang wird durch leichtes Eindrücken der Auslösetaste eingeleitet. Dabei gibt das Sperrwerk den Weg für das Abtriebsteil frei. Die gespannte Feder schiebt den Kolben in den Zylinder des Pumpengehäuses hinein. Das Fluid tritt aus der Düse des Zerstäubers in zerstäubter Form aus.

Weitere konstruktive Details sind in den PCT-Anmeldungen WO 97/12683 und WO 97/20590 offenbart, auf die hiermit inhaltlich Bezug genommen wird.

Bei dem Vorratsbehälter (Kartusche) handelt es sich bevorzugt um einen Behälter mit einem Flansch oder einer Verschlusskappe, über den (die) der Hohlkolben des Inhalators in das Innere eingeführt werden kann. Der Flansch oder die Verschlusskappe enthält dabei eine Führungspassage für den Hohlkolben mit wenigstens einer Dichtungsstelle, die verhindert, dass außen am Hohlkolben entlang Luft in das Innere des Behälters gelangen kann oder über diesen Weg Flüssigkeit aus dem Inneren des Behälters austritt. Der Flansch oder die Verschlusskappe können derart sein, dass sie lösbar oder unlösbar mit dem Abtriebsflansch des Inhalators verbunden werden können. Bevorzugt ist dieser Behälter als kollabierbaren Behälter ausgebildet, der dabei bevorzugt von einem festen, steifen zweiten Behälter umgeben sein kann, der den kollabierbaren ersten Behälter u.a. vor Beschädigung schützt. Geeignete Behälter werden in der EP 0775076 oder der WO 99/43571 beschrieben. Aber auch andere geeignete nicht kollabierbare Behälter können verwendet werden. Der Vorratsbehälter stellt vor dem Aufstecken auf den Hohlkolben ein in sich abgeschlossenes System dar, an welchem sich keine Vorrichtungen zum Beaufschlagen mit Druck befinden.

Vor der ersten Benutzung muss die noch verschlossenen Kartusche (der Behälter) auf die Kanüle des Inhalators aufgesteckt werden. Zum erstmaligen vollständigen Füllen des Bereichs vom Hohlkolben bis zur Düse mit Flüssigkeit soll der aus dem Stand der Technik bekannte Inhalator mehrmals gespannt und ausgelöst werden.

## Beschreibung der Erfindung

Es ist eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung einen Inhalator vom Respimat® -Typ zu schaffen, der nach dem ersten Einsetzen der Kartusche schneller in Betrieb genommen werden kann, als das aus dem Stand der Technik bekannte Gerät.

Eine weitere Aufgabe der vorliegenden Erfindung besteht darin, die Schritte zur ersten Inbetriebnahme eines Inhalatoren vom Respimat® -Typ zu verkürzen.

Eine weitere Aufgabe der vorliegenden Erfindung besteht darin, die Schritte zum ersten Füllen eines Inhalatoren vom Respimat® -Typ mit Flüssigkeit zu automatisieren.

## Detaillierte Beschreibung der Erfindung

Erfindungsgemäß liegt die Aufgabe zugrunde, den Vorgang zum Auffüllen des Totvolumens im Inhalator zeitlich zu beschleunigen und zu automatisieren. Dabei wird als Totvolumen das Volumen verstanden, welches durch das Innere der Kanüle oberhalb des Flüssigkeitsspiegels, dem Inneren des Ventils, den darüber liegenden Bereich des Zylinders inklusive der Druckkammer und dem Düseninnenraum geschaffen wird abzüglich des Anteils an Volumen, den der Bereich des Hohlkolbens einnimmt. D.h. nicht berücksichtigt ist der Teil des Kanülenvolumens, der nach vollendetem Aufsteckvorgang der in der Regel zu wenigstens 90 Volumen% gefüllten Kartusche in die Flüssigkeit hineinragt. Das System aus Kanüle, Zylinder, Druckkammer, Düse wird folgend auch als Flüssigkeitsleitsystem bezeichnet. Damit entspricht das Totvolumen dem inneren Volumen des Flüssigkeitsleitsystems bei entspannter Feder abzüglich dem sich von allein durch das Prinzip der kommunizierenden Röhren füllenden Teils, wenn die Kartusche auf die Kanüle gesteckt wird. Ebenfalls nicht inbegriffen ist das durch den Zerstäuber auszubringende Volumen. Dieses Volumen wird Füllvolumen genannt und wird erzeugt, wenn die Feder des Gerätes gespannt wird und sich der Kolben aus dem Zentralrohr hinaus bewegt ohne ihn jedoch zu verlassen. Die Differenz der beiden Volumina entspricht dabei in etwa der Menge an Flüssigkeit die vernebelt werden soll (Ausbringvolumen).

Im Detail lässt sich der bevorzugte Vernebler wie folgt beschreiben. In einem zylindrischen Gehäuseoberteil befindet sich ein Pumpengehäuse. An dessen Ende ist ein Halter für die Zerstäuberdüse angebracht. In dem Halter befindet sich der Düsenkörper und ggf. ein oder

mehrere Filter. Die Düse befindet sich am oberen Ende eines Zylinderrohrs, das im Pumpengehäuse ausgebildet ist. Der in einem Abtriebsflansch des Sperrspannwerkes befestigte Hohlkolben ragt teilweise durch das untere Ende des Zylinderrohrs hinein. An seinem Ende trägt der Hohlkolben einen Ventilkörper. Der Hohlkolben ist mittels einer Dichtung nach Außen abgedichtet. Innerhalb des Gehäuseoberteils befindet sich ein erster Anschlag, an dem der Abtriebsflansch bei entspannter Feder anliegt. Am Abtriebsflansch befindet sich ein zweiter Anschlag, an dem der Abtriebsflansch bei gespannter Feder anliegt. Nach dem Spannen der Feder schiebt sich ein Sperrglied zwischen den zweiten Anschlag und eine Abstützung im Gehäuseoberteil. Eine Auslösetaste steht mit dem Sperrglied in Verbindung. Das Gehäuseoberteil endet in einem Mundstück und ist mit der aufsteckbaren Schutzkappe verschlossen.

Ein zylindrisches Federgehäuse mit Druckfeder ist mittels Schnappnasen und Drehlager am Gehäuseoberteil drehbar gelagert. Über das Federgehäuse ist das zylindrisches Gehäuseunterteil geschoben. Innerhalb des Federgehäuses befindet sich der austauschbare Vorratsbehälter für das zu zerstäubende Fluid. Der Vorratsbehälter ist mit einem Stopfen verschlossen, durch den der Hohlkolben in den Vorratsbehälter hineinragt und mit seinem Ende in das Fluid (Vorrat an Wirkstofflösung) eintaucht.

Um die erfindungsgemäße Aufgabe zu lösen, wird vorgeschlagen, einen im Vorratsgefäß (Behälter) spontan aufgebauten oder darin vorhandenen Überdruck mit dem Einbringen des Vorratsgefäßes in den Inhalator unter Verdrängung von Flüssigkeit aus dem Behälter durch das Flüssigkeitsleitsystem aus Hohlkolben, Zylinder, Druckkammer und Düse zu entspannen, so dass das Totvolumen des Flüssigkeitsleitsystems mit Flüssigkeit gefüllt und die Düse an den Flüssigkeitsvorrat luftfrei angebunden ist.

Erfindungsgemäß soll der Überdruck ausreichen, um auf der einen Seite das Totvolumen mehr als vollständig mit Flüssigkeit aufzufüllen. Auf der anderen Seite soll der Druck nur so hoch sein, dass bevorzugt weniger als 100 Mikroliter den Inhalator aufgrund der Entspannung durch die Düse verlassen. Dabei ist wichtig, dass wenigstens ein-einhalb mal mehr Flüssigkeit durch das Flüssigkeitsleitsystem gepresst wird, als es dem Totvolumen des Flüssigkeitsleitsystems entspricht. Dadurch werden Toleranzen ausgeglichen, die sich aufgrund der Elastizität des Vorratsgefäßes ergeben können.

In einer ersten Ausführungsform der Erfindung wird der Überdruck in dem Behälter spontan durch Aufstecken des Behälters auf den Hohlkolben des entspannten Inhalators erzeugt. Dabei wird zumindest der Bereich der Kanüle des Inhalators, der in den Behälter hineinreicht, anders ausgestaltet, als die aus dem Stand der Technik bekannte Ausführungsform. Erfindungsgemäß soll der Bereich der Kanüle des Inhalators, der in den Behälter hineinreicht, so gestaltet sein, dass dieser Bereich wenigstens ein-einhalb mal soviel, bevorzugt doppelt soviel Flüssigkeit verdrängt, wie es dem ersten Totvolumen entspricht. Durch diese Maßnahme wird der Druck, der durch das Aufstecken des Vorratsbehälters auf die Kanüle im Inneren des Behälters erzeugt wird erhöht, mit der Folge, dass die Flüssigkeit mit höherem Druck und damit schneller durch den Überdruck im Inneren des Behälters durch die Kanüle in Richtung Düse gedrängt wird.

Das Totvolumen des Flüssigkeitsleitsystems des bekannten Systems beträgt ca. 17 Mikroliter, das sich aus ca. 10 Mikroliter Totvolumen im Zentralrohr bei entspannter Feder inklusive des Totraums der Druckkammer, 7 Mikroliter Totvolumen in der Kapillare (das ist der Anteil des Kapillarvolumens, das sich bei aufgesteckter vollständig gefüllter Kartusche oberhalb des Flüssigkeitspegels befindet) und ca. 100 Nanolitern Totraum der Düse zusammensetzt. Dieses Volumen muss dann von dem Bereich der Kanüle, welcher beim Aufstecken der Kartusche auf die Kanüle in die Flüssigkeit eintaucht verdrängt werden. Bei einem Außendurchmesser der Kanüle von 1,5 mm und einer Wandstärke von 1,1 mm, muss der Teil der Kanüle, der in die Flüssigkeit eintaucht, ca. 10,8 betragen, um ein Volumen von 18 Mikrolitern zu verdrängen.

Es hat sich aber gezeigt, dass diese Maße das Problem nicht lösen, da der elastische Behälter den erzeugten Überdruck teilweise kompensiert.

Die erfindungsgemäße Aufgabe wird nur dann vollständig gelöst, wenn das Verdrängungsvolumen des Teiles des Hohlkolbens, der in das Innere des Behälters hineinragt, wenigstens 23 Mikroliter, stärker bevorzugt wenigstens 34 Mikroliter beträgt.

Um bei gleich bleibenden Innen- und Außendurchmesser des Hohlkolbens das Verdrängungsvolumen auf die oben genannten bevorzugten Werte zu erhöhen, muss die in das Innere des Behälters hineinragende Länge des Hohlkolbens auf wenigstens 13,8 mm erhöht werden, bevorzugt auf wenigstens 20,4 mm.

In einer anderen Ausführungsform wird der Außendurchmesser der Kanüle erhöht, bei gleich bleibenden Innendurchmesser und gleich bleibender Eintauchtiefe in das Behälterinnere. Zielführend ist in diesem Fall ein Außendurchmesser von wenigstens 1,7 mm, bevorzugt wenigstens 2 mm.

Diese Maßnahme hat den Vorteil, dass durch die breite effektive Stempelfläche der Kanüle der Anfangsdruck im inneren des Behälters schneller aufgebaut wird, so dass der Druck auf die Flüssigkeit durch die Kanüle zu entweichen zunächst stärker erhöht wird, als durch Verlängerung der Kolbens.

Bei einer weiteren Ausführungsform kann der Kolben sowohl verlängert, als auch dessen Außendurchmesser vergrößert werden. Dabei kann auch nur der Bereich des Kapillare, der in die Flüssigkeit eintaucht entsprechend gestaltet werden, z.B. einen größeren Außendurchmesser aufweisen, als der restliche Bereich der Kanüle.

In allen Fällen soll bevorzugt die Länge des Holzkolbens von 44,2 mm außerhalb des Behälterinneren erhalten bleiben.

In einer anderen Ausführungsform wird der Behälter selbst beim Abfüllen der Arzneimittelformulierung mit Druck beaufschlagt. Dies kann z.B. dadurch geschehen, dass der Behälter bei tiefen Temperaturen, z.B. von 4°C bis 10°C abgefüllt und versiegelt wird, (Kaltabfüllung). Bei Erwärmung auf Raumtemperatur wird dann der entsprechende Überdruck durch Ausdehnung der Flüssigkeit erzeugt.

In wieder einer anderen Ausführungsform wird beim Abfüllen der Arzneimittelformulierung in dem Behälter ein Überdruck erzeugt, in dem die Arzneimittelformulierung unter Überdruckatmosphäre abgefüllt wird und im Inneren des Behälters eine Luftblase in der entsprechenden Größenordnung belassen wird. Anschließend wird der Behälter versiegelt. Bei diesem Verfahren wird die Luftblase beim Abfüllen komprimiert. Beim Anstechen des Behälters mit der Kanüle entspannt sich die Luftblase und drückt dabei die Flüssigkeit durch die Kanüle. Entsprechend den obigen Ausführungen beträgt die Volumendifferenz zwischen komprimierter und entspannter Luftblase bevorzugt wenigstens 23 Mikroliter, stärker bevorzugt wenigstens 34 Mikroliter. Bevorzugt wird dabei eine Luftblase von weniger als 100

Mikrolitern im Behälter belassen. Auch bei dieser Ausführungsform muss die Kanüle des Inhalators in die Flüssigkeit eintauchen.

Weitergehende Einzelheiten zum Abfüllvorgang können dem genannten Stand der Technik entnommen werden.

Durch die genannten Maßnahmen wird im Inneren des Behälters ein Überdruck von bevorzugt mehr als 1 mbar aufgebaut, besonders bevorzugt von mehr als 5 mbar. Der maximal aufgebaute Druck soll dabei 50 mbar nicht überschreiten.

In einer anderen Ausführungsform wird nicht der Inhalator, sondern die dazu passende Kartusche, d.h. das Vorratssystem für die Flüssigkeit aus Behälter und Verschluss, physikalisch verändert, indem eine Verdrängungseinrichtung ausgebildet wird, die beim Aufstecken der Kartusche auf die Kanüle des Inhalators in das Behälterinnere hinein geschoben wird und dabei einen Teil der Flüssigkeit durch das Flüssigkeitsleitsystem verdrängt. Im Folgenden werden derartige Ausführungsformen durch die Figuren 1 bis 5 näher erläutert. Die Darstellungen sind nicht maßstabsgetreu und haben teilweise skizzenhaften Charakter.

Eine typische Kartusche wird z.B. durch Fig. 1 beschrieben. Der Verschluß (1) weist eine Einrichtung (2) in Form eines Stutzens auf. Der Stutzen kann ggf. während des Verschließvorganges ein Teil des Inhalts aus dem Behälter (3) verdrängen. Der Eintauchstutzen (2) weist seinerseits einen Durchgang oder Führung (12) für die Kanüle (18) des Inhalators auf. Der Stutzen (2) ist zunächst bodenseitig geschlossen. Der Eintauchstutzen (2) verdrängt beim Aufsetzen der Verschlusskappe Flüssigkeit aus dem Behälter und gewährleistet dadurch, dass der Behälter nach Verschließen zu wenigstens 90, bevorzugt 95 Volumen % gefüllt ist. Die Verschlusskappe weist ferner einen innenliegenden umlaufender Wulst (4) (Crimpkante) auf, der am unteren Rand der Verschlusskappe (1) in der Verschlußposition unterhalb eines an der Außenseite des Behälterhalses umlaufenden zylindrischen Ringes (5) einrastet. Während die Verschlusskappe (1) aufgeschoben wird, wird der Rand der Verschlusskappe gedehnt und der Wulst (4) liegt abdichtend auf dem Ring (5) auf, so daß nur durch eine oder mehrere Entlüftungsöffnungen (6) eine Verbindung vom Kappeninnenraum (7) nach außen besteht. Die Entlüftungsöffnung(en) ist (sind) z.B. im äußeren Bereich des Rings (5) angeordnet. In der Verschlußposition wird der Zwischenraum zwischen dem flachen Teil der Verschlusskappe (1) und dem oberen Rand des Behälterhalses, der ggf. zur besseren Abdichtung mit einer umlaufenden Rippe (8) versehen ist, durch einen Dichtungsring (9) ausgefüllt und damit der Innenraum des Behälters (3) zuverlässig

gegenüber dem Kappeninnenraum (7), der den Dichtungsring (9) und den Hals des Behälters (3) umgibt, abgedichtet. Der Innendurchmesser des Dichtungsringes (9) wird zweckmäßig so gewählt, daß er an der Vorrichtung (2) eng anliegt. Die Entlüftungsöffnung(en) (6) kann (können) sich auch an anderen Stellen der Kappenaußenseite befinden, etwa seitlich in dem zylindrischen Teil der Kappe. Der Eintauchstutzen weist einen durchstechbaren Boden (10) auf.

In einer bevorzugten Ausführungsform besteht der Behälter (3) aus einem formstabilen Außenbehälter und einem leicht verformbaren Innenbeutel (3b), der bei Flüssigkeitsentnahme in sich zusammenfällt. Solche Behälter sind beispielsweise in der Europäischen Patentschrift 532 873 beschrieben, auf die hiermit inhaltlich Bezug genommen wird. Die Vorrichtung (11) dient zur Befestigung des verformbaren Innenbeutels (3b) an der dem Beutel (3b) zugewandten Innenwand des äußeren starren Behälters (3a).

Die Figur 2 zeigt eine bevorzugte Ausführungsform der erfundungsgemäßen Verschlußkappe, bei der der Innenraum des Stutzens eine spezielle Führung (12) für eine Kanüle zur Flüssigkeitsentnahme aufweist. Im vorliegenden Fall sind die Entlüftungsöffnungen (6) am oberen Teil des Behälters (3) angebracht. Die Entlüftungsöffnungen können alternativ auch an der Verschlußkappe angeordnet sein. Gegebenenfalls kann die Führung (12) als Presspassung für die Kanüle (18) ausgebildet sein oder in ihr kann eine O-Ringdichtung (13) angebracht sein.

Figur 3a zeigt eine Ausführungsform der Erfundung, bei der unterhalb der Führung (12) ein Holraum in dem Eintauchstutzen (2) ausgebildet ist, in dem sich ein Verdrängungskörper (14) in Form z.B. eines Stopfens, Zylinders, Korken u.ä. befindet, der beim Durchführen der Kanüle durch die Führung (12) wenigstens teilweise in den Behälter (3) hinein geschoben wird und dadurch hilft, im Inneren des Behälters den gewünschten Überdruck aufzubauen. Ein solcher Verdrängungskörper kann sich an jeder Stelle in der Führung (12) befinden. Die Form des Verdrängungskörpers ist bevorzugt zylindrisch. Der Verdrängungskörper besteht bevorzugt aus einem Kunststoff wie Polyethylen, Polypropylen etc. Der Verdrängungskörper kann an seinem zum Kopfende des Verschlusses gerichteten Seite eine Aussparung aufweisen, in die die Kanüle eingreifen kann.

Bevorzugt ist der Verdrängungskörper als Stempel ausgebildet, der nur teilweise aus der Führung (12) austreten kann. In diesem Fall müssen wenigstens ein Teil der Wandung des Verdrängungskörpers (14) und der Wandung der Führung (12) flüssigkeitsdichtend

wechselwirken. Damit der Verdrängungskörper (14) die Führung (12) nicht verlassen kann, können am oberen Ende des Verdrängungskörpers (14) Stoppmittel z.B. in Form einer umlaufenden Kante ausgebildet sein, die mit Stoppmitteln - z.B. ebenfalls eine umlaufende Kante - am untern Ende der Führung (12) wechselwirken. Hierdurch wird verhindert, dass Flüssigkeit in den Raum einströmt, der zuvor von dem Verdrängungskörper (14) ausgefüllt war, so dass auf diese Weise keine Kompensation des Drucks möglich ist. Alternativ dazu können am Verdrängungskörper (14) Führungskanäle ausgebildet sein, die mit komplementären Mitteln an der Führung wechselwirken, wobei die Führungskanäle kopfseitig am Verdrängungskörper (14) nicht mehr ausgebildet sind. Weitere Stoppmittel für ein solches System werden u.a. unter Figur 4 oder im Stand der Technik beschrieben.

In einer bevorzugten Ausführungsform kann der Verdrängungskörper eine Bohrung (19) aufweisen (Fig. 3b), in die die Kanüle kraftschlüssig eingreift. Auf diese Weise wird verhindert, dass der Verdrängungskörper nach verlassen der Führung (12) in den Behälter fallen kann. Bevorzugt kann die Bohrung eine Presspassung oder Engstelle (21) aufweisen, in die Kanüle eingreift. Die Bohrung ist dabei derart gestaltet, dass die Kanüle (18) mit der Flüssigkeit im Behälter im Kontakt steht. Dafür kann die Bohrung linear durchgängig sein. In einer Variation dieser Ausführungsform ist die Bohrung zur kraftschlüssigen Aufnahme der Kanüle nicht durchgängig und so ausgebildet, dass die Kapillare nur teilweise in die Bohrung geschoben werden kann. Dadurch bildet sich unterhalb der Kapillare ein Holraum (20). Dies Dafür kann beispielsweise in der Bohrung eine Engstelle (21) ausgebildet sein, die ein weiteres Vordringen der Kapillare verhindert. Der Verdrängungskörper weist dann weiter Kapillaren (22) auf, die vom Äußeren des Verdrängungskörpers bis zu dem Holraum führen. Sind diese weiteren Kapillaren des Verdrängungskörpers als Mikrokapillaren ausgebildet, wird ständig Flüssigkeit von Außen in den Hohlraum transportiert, wodurch gewährleistet wird, dass die Kanüle des Inhalators auch im Laufe des Entleerens des Behälters immer mit Flüssigkeit versorgt wird. Eine solche Ausführungsform ist nicht maßstabsgetreu in den Figuren 3c und 3d dargestellt.

Bevorzugt ist der Verdrängungskörper in dieser Variante als einstückiges, von Kapillaren durchzogenes, offenporig poröses Speichermedium für Flüssigkeit ausgebildet ist. D.h. der Verdrängungskörper erfüllt gleichzeitig die Aufgabe eines Schwamms, der Flüssigkeit in sein Inneres leitet. Dabei kann der Verdrängungskörper ein formstabiler Körper sein mit einer flüssigkeitsdurchlässigen Wand, gefüllt mit gesintertem oder nicht gesintertem Pulver ist,

oder ein Gewebe oder ein Gewirk oder ein Vlies oder ein Bausch aus Fasern. Er kann aus Kunststoff, Keramik, Glas, Metall oder aus einem Naturstoff bestehen.

Figur 4a und 4b zeigen eine anderen Ausführungsform, bei der der Eintauchstutzen aus wenigstens zwei oder mehr teleskopartig ineinander steckenden Hülsen (15, 15', 15'') aufgebaut ist. Die jeweils inneren Hülsen weisen an ihrem oberen Ende außensitzende Stoppmittel (16) auf, die mit korrespondierenden nach Innen gerichteten Stoppmittel am unteren Ende (17) der jeweils äußeren Hülse wechselwirken und so verhindern, dass eine innere Hülse gänzlich durch eine äußere Hülse geschoben werden kann. Die Stoppmittel sind bevorzugt Kanten. Bevorzugt sitzen die einzelnen zylinderartigen Hülsen abdichtend ineinander. Der Boden der innersten Hülse ist zunächst geschlossen, so dass die Kanüle (18) die noch ineinander geschobenen Hülsen (Figur 4a) beim Aufstecken des Behälters auseinander schiebt, bevor sie den Boden (22) durchsticht (Figur 4b). Auf dieses Weise wird der Eintauchstutzen während des Aufschiebens des Behälters auf die Kanüle (18) verlängert und wirkt so selbst als Verdrängungskörper, der in dem mit Flüssigkeit gefüllten Behälterinneren einen Überdruck aufbaut.

Der innere Durchmesser der innersten Hülse kann dabei als Presspassung für die Hülse aufgebaut sein, oder es findet sich hier beispielsweise ein O-förmiger Dichtungstring, um die Kanüle (18) nach Außen hin abzudichten.

In der äquivalenten Ausführungsform nach den Figuren 5a und 5b ist der untere Bereich des Eintauchstutzens (19) zieharmonika-ähnlich zusammengefaltet (Faltenbalg) (Figur 5a). Die Führung (12) reicht dabei vom Kopfbereich der Verschlusskappe bis vor das gefaltete Ende des Eintauchstutzens. Der Bodenbereich des Eintauchstutzens ist wie bei allen Ausführungsformen so ausgebildet, dass er von der Kanüle durchstochen werden kann. Bei dieser Ausführungsform wird dabei für das Durchstechen des Bodenbereichs mehr Kraft benötigt, als zum Auseinanderziehen des Faltenbereichs. Wird die Kanüle (18) durch die Führung (12) eingeführt, wird vor dem Durchstechen des Bodenbereichs der Faltenbereich aufgefaltet, so dass wiederum der vergrößerte Eintauchstutzen als Verdrängungskörper wirkt, der im Inneren des Behälters einen Überdruck aufbaut (Figur 5b). Da der Überdruck nur gering ist besteht wenig Gefahr, dass der Überdruck durch Zusammendrücken des ausgezogenen Faltenbalg kompensiert wird anstelle durch Verdrängen der Flüssigkeit durch

das Flüssigkeitsleitsystem. Dieser Gefahr kann zusätzlich durch das gewählte Material begegnet werden.

In den Varianten nach den Figuren 4 und 5 wird der für das Durchstoßen notwendige Druck über z.B. die Dicke des Bodenbereichs gesteuert.

Weitere Einzelheiten, wie die Verschlusskappe oder der Behälter grundsätzlich aufgebaut sein können, können der EP 0775076 entnommen werden.

Die zu letzt beschriebenen Ausführungsformen der Erfindung kann analog in einem als auf einem Behälter sitzenden Flansch als Verschlussystem gemäß der EP 1058657 ausgebildet sein.

**Patentansprüche**

1. Verfahren zum erstmaligen Beaufschlagen eines eine Flüssigkeit leiten könnenden rohrartigen, in sich dichten Systems mit zwei offenen Enden mit einer Arzneimittelflüssigkeit, wobei das System Teil eines treibmittelfreien Inhalators ist, dadurch gekennzeichnet, dass auf das rohrförmige untere Ende des Systems manuell ein Behälter, der eine flüssige Arzneimittelformulierung enthält, druckdicht soweit aufgesteckt wird, dass das rohrförmige Ende in die Flüssigkeit hineinragt und ein zu Beginn oder Ende des Aufsteckungsvorgangs vorhandener Überdruck in dem Behälter von wenigstens 1 mbar einen Teil der Arzneimittelflüssigkeit unter Abbau des Überdrucks so durch das System hindurch presst, so dass das System bevorzugt vollständig mit Flüssigkeit gefüllt ist.
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass mit dem Aufsteckvorgang wenigstens ein-einhalb mal soviel Flüssigkeit durch das System gepresst wird, wie es dem Volumen des Systems entspricht.
3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der Überdruck in dem Behälter durch Kaltabfüllung der flüssigen Arzneimittelformulierung bei einer Temperatur von weniger als 10° C mit anschließender druckdichter Versiegelung des Behälters und Aufsteckung des Behälters auf das untere Ende des Hohlkolbens bei einer Temperatur von mehr als 10° C erzeugt wird.
4. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der Überdruck in dem Behälter durch Abfüllung der flüssige Arzneimittelformulierung bei einem Überdruck von wenigstens 10 mbar unter Einschluß einer verbleibenden Luftblase von einem Volumen von wenigstens 0,1 ml bis maximal 0,5 ml und Aufsteckung des Behälters auf das untere Ende des Hohlkolbens bei Normaldruck erzeugt wird.
5. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das System wenigstens einen Hohlkolben mit einem rohrförmigen unteren Ende und einem oberen Ende, eine Zylinderbohrung, in deren unterem Bereich der obere Bereich des Hohlkolbens zwischen zwei Positionen hin und her bewegt werden kann und eine Auslassdüse, die im oberen Ende der Zylinderbohrung angebracht ist, aufweist.

6. Verfahren nach Anspruch 1 oder 5, dadurch gekennzeichnet, dass das Volumen in dem Teil des System, das sich nach Eintauchen des rohrförmigen Endes oberhalb des Flüssigkeitsspiegels befindet nicht mehr als 25 Mikroliter beträgt und der Überdruck während des Aufsteckens der Kartusche auf das rohrförmige Ende dadurch erzeugt wird, dass das rohrförmige Ende des Systems soweit in die Flüssigkeit des Behälterinneren hineinragt, dass es ein Volumen von wenigstens 25 Mikroliter, stärker bevorzugt wenigstens 34 Mikroliter verdrängt.
7. Verfahren nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass das rohrförmige Ende vom unteren Bereich des Hohlkolbens nach Anspruch 5 gebildet wird.
8. Verschluss für einen mit Flüssigkeit gefüllten Behälter, der in Verschlussposition einen in den Behälter hineinragenden oder auf dem Behälter sitzenden Stutzen (2) aufweist, dessen kopfseitiges Ende von dem Behälter wegzeiget und dessen bodenseitiges Ende zum Behälterinneren ausgerichtet ist und in dem Stutzen (2) eine vom Kopfbereich beginnende rohrförmige Führung (12) ausgebildet ist, dadurch gekennzeichnet, dass der Stutzen (2) eine Einrichtung aufweist, die bei Einwirkung einer äußeren Kraft eine Teil der Flüssigkeit in dem Behälter verdrängt.
9. Verschluss nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass die Führung (12) an ihrem Ende einen geweiteten Bereich, bevorzugt in Form einer Kammer aufweist, die entlang der Richtung der Führung (12) zum Behälter hin geöffnet werden kann und in der sich ein Verdrängungskörper befindet, der in Richtung des Behälterinneren zumindest teilweise aus der Kammer geschoben werden kann.
10. Verschluss nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, dass der Verdrängungskörper eine Bohrung aufweist, die vom kopfseitigen Ende des Verdrängungskörpers beginnend ausgebildet ist in einer geraden Linie mit der Führung (12) ausgerichtet ist.
11. Verschluss nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, dass die Bohrung durchgängig ist und optional eine Engstelle aufweist.

12. Verschluss nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, dass die Bohrung nicht durchgängig ist und eine Engstelle aufweist unterhalb derer ein bodenseitig geschlossener Holraum ausgebildet ist.
13. Verschluss nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, dass der Verdrängungskörper als einstückiges, von Kapillaren durchzogenes, offenporig poröses Speichermedium für Flüssigkeit ausgebildet ist.
14. Verschluss nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, dass Verdrängungskörper ein formstabiler Körper mit einer flüssigkeitsdurchlässigen Wand, gefüllt mit gesintertem oder nicht gesintertem Pulver ist, oder ein Gewebe oder ein Gewirk oder ein Vlies oder ein Bausch aus Fasern ist.
15. Verschluss nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, dass das Speichermedium für Flüssigkeit in dem Verdrängungskörper aus Kunststoff, Keramik, Glas, Metall oder aus einem Naturstoff besteht.
16. Verschluss nach einem der Ansprüche 9 bis 15, dadurch gekennzeichnet, dass am Verdrängungskörper (14) und an der Führung (12) jeweils Stoppmittel angebracht sind, die verhindern, dass der Verdrängungskörper (14) vollständig die Führung (12) verlassen kann.
17. Verschluss nach einem der Ansprüche 9 bis 16, dadurch gekennzeichnet, dass die Wandung des Verdrängungskörpers (14) und die Wandung der Führung (12) flüssigkeitsdicht wechselwirken.
18. Verschluss nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass der Stutzen bodenseitig wenigstens zwei teleskopartig ineinander gesteckte Hülsen aufweist, von denen zumindest der hole Bereich der innersten Hülse in direkter Linie mit der Führung (12) ausgerichtet ist.
19. Verschluss nach Anspruch 18, dadurch gekennzeichnet, dass der Außendurchmesser des oberen Bereichs einer jeweils inneren Hülse größer ist als der Innendurchmesser des Fußbereichs der sie umgebenden äußeren Hülse.

20. Verschluss nach einem der Ansprüche 18 oder 19, dadurch gekennzeichnet, dass der innerste Durchmesser der innersten Hülse als Presspassung für eine Kanüle ausgebildet ist.
21. Verschluss nach einem der Anspruch 18, dadurch gekennzeichnet, dass zumindest die bodenseitige Wandung des Stutzen als Faltenbalg aus einem elastischen Material ausgebildet ist.
22. Verschluss nach einem der vorangegangenen Ansprüche 8 bis 21, dadurch gekennzeichnet, dass der Stutzen (2) ein nicht abdichtender Eintauchstutzen (2) ist, der während des Aufschiebens der Verschlusses (1) auf den Hals des Behälters (3) einen Teil des Behälterinhalts verdrängt.
23. Verschluss nach Anspruch 22, dadurch gekennzeichnet, dass eine oder mehrere Entlüftungsöffnung(en) (6) so an der Außenseite der Verschlusses (1) angeordnet ist (sind), daß diese während des Verschließens des Behälters bis zum Einrasten der innenliegenden am unteren Rand des Verschlusses umlaufenden Crimpkante (4) in die Verschlußposition mindestens eine Verbindung zwischen dem von dem Verschluss und dem Hals des Behälters gebildeten Verschlußinnenraum (7) und der Außenseite herstellt (herstellen).
24. Verschluss nach einem der vorangegangenen Ansprüche 8 bis 21, dadurch gekennzeichnet, dass der Stutzen (2) Teil eines Flansches ist, der auf einem Behälter sitzt.
25. System aus Verschluss nach einem der Ansprüche 8 bis 24 und einem mit Flüssigkeit gefüllten Behälter, dessen einzige Verbindung zur Außenumgebung durch den Verschluss geschlossen ist.
26. Verwendung eines Systems nach Anspruch 25 als Vorratssystem für eine flüssige Arzneimittelformulierung in einem Inhalator, der eine Kanüle (18) aufweist, die an ihrem einem Ende mit einer Düse verbunden ist und auf deren anderes Ende das System druck- und flüssigkeitsdicht aufgesteckt werden kann.

27. Verwendung eines Systems nach Anspruch 26, dadurch gekennzeichnet, dass die Kanüle (18) komplementär zu der Führung (12) ausgebildet ist, so dass die Kanüle (18) die Führung (12) ganz oder teilweise durchdringen kann und/oder kraftschlüssig mit der Wandung der Führung (12) wechselwirken kann.

1/4

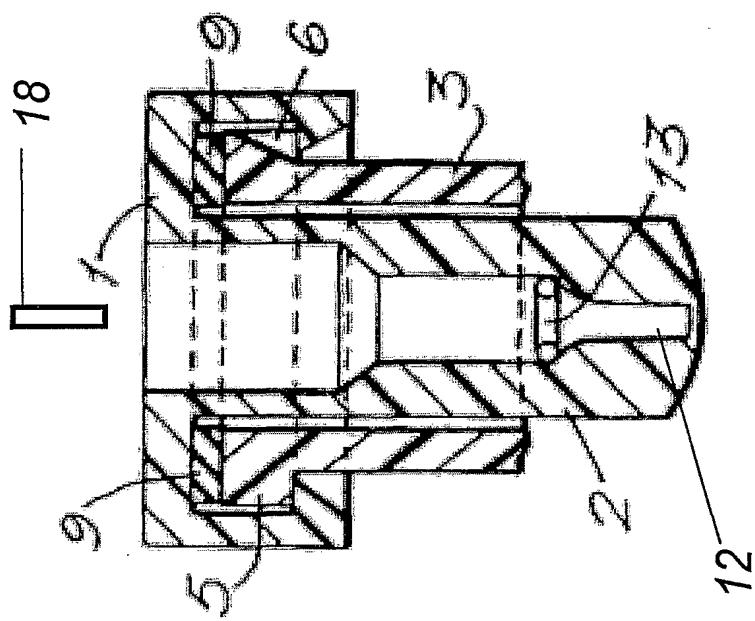


Fig. 2

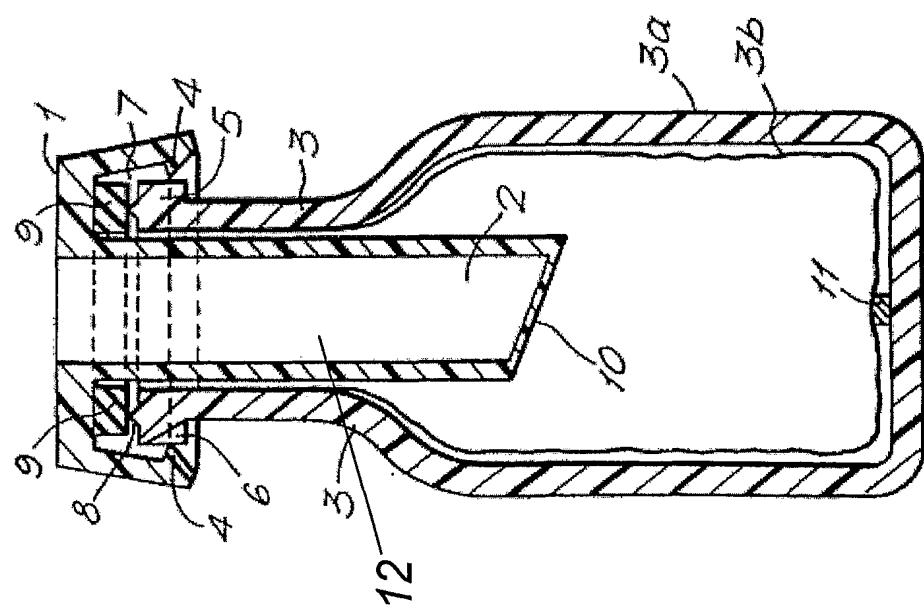
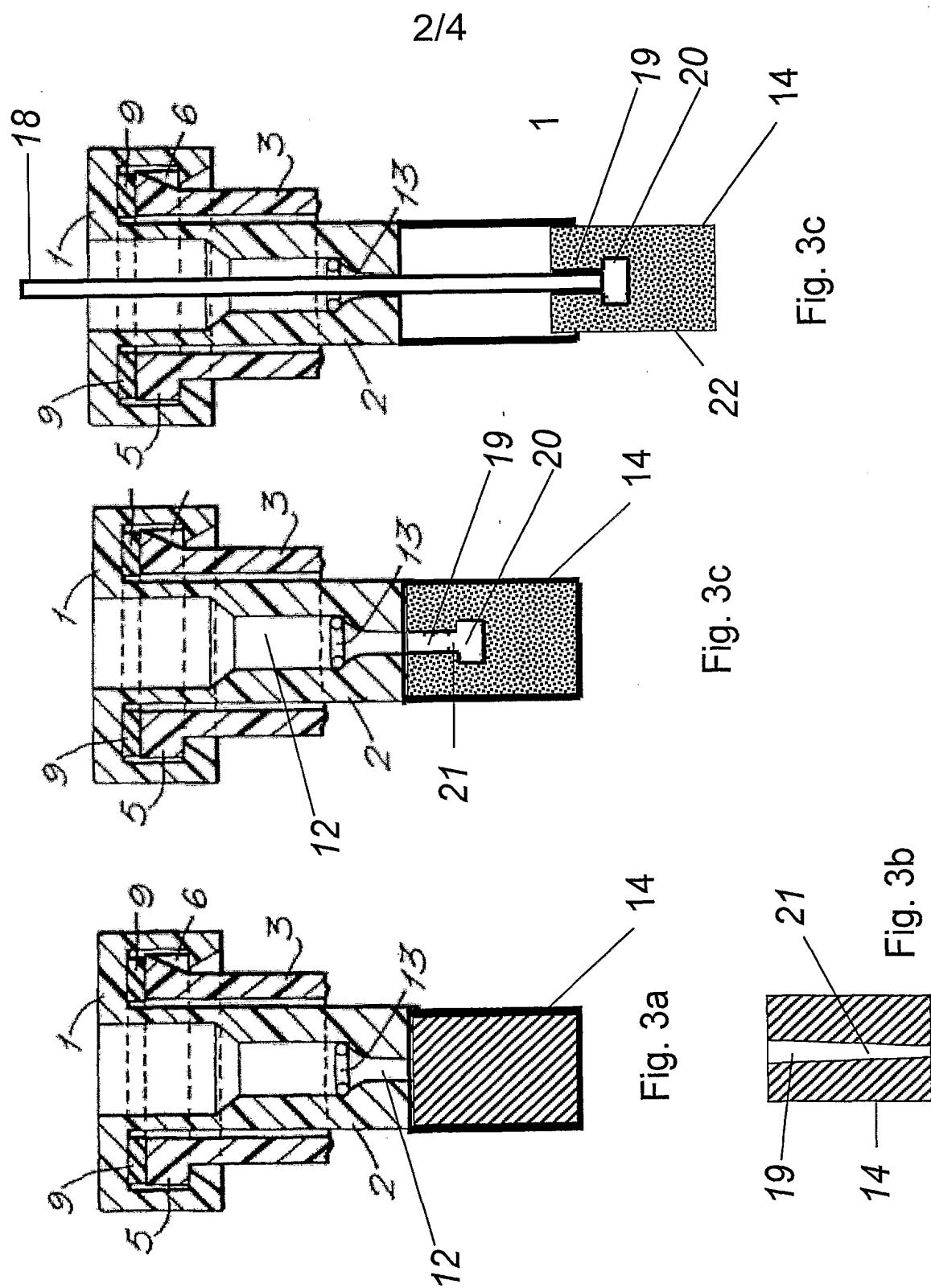


Fig. 1



3/4

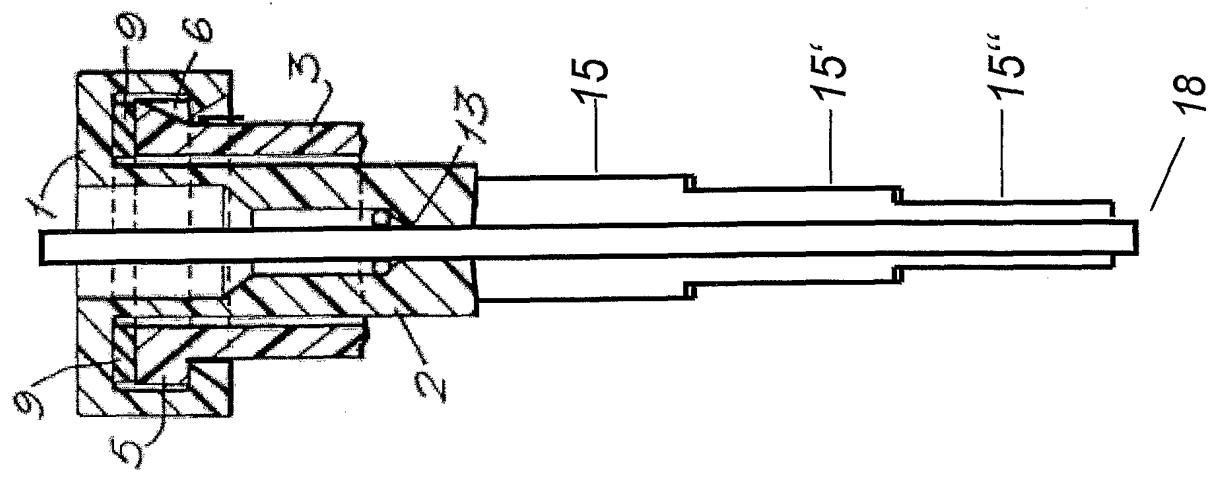


Fig. 4b

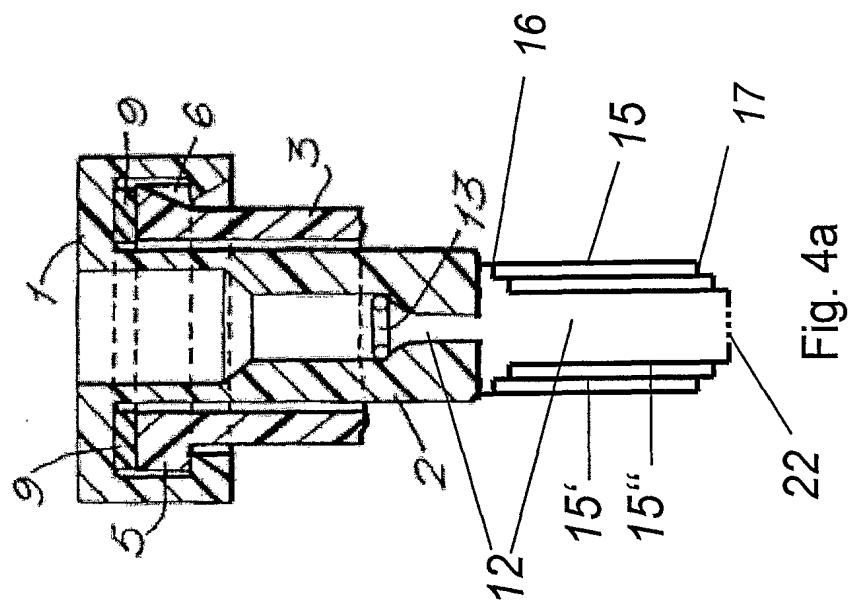


Fig. 4a

4/4

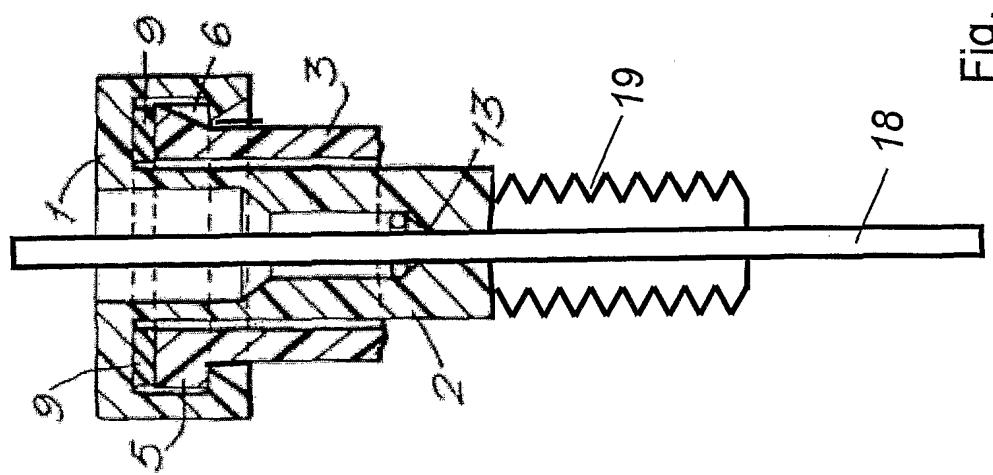


Fig. 5b

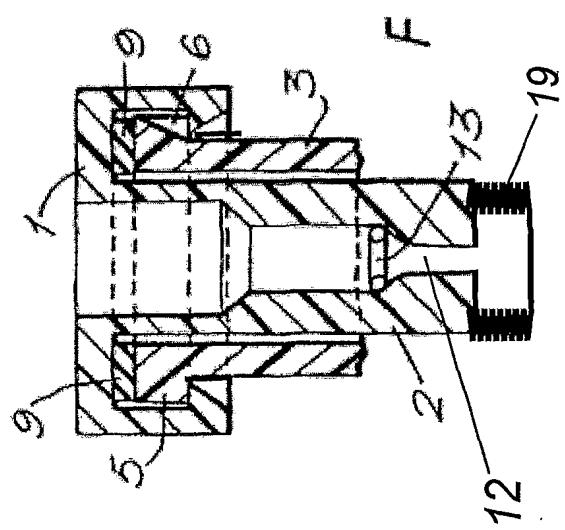


Fig. 5a

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP2004/014726

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
 IPC 7 B65D51/24 A61M15/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
 IPC 7 B65D A61M B05C

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	GB 698 130 A (HART-STILL, SYDNEY CHARLES) 7 October 1953 (1953-10-07) page 1, right-hand column, line 52 – page 2, left-hand column, line 37; figures -----	8
X	US 3 215 171 A (MITCHELL, JOSEPH M.) 2 November 1965 (1965-11-02) column 1, line 63 – column 2, line 21; figures 3,4 -----	8
A	WO 00/49988 A (BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH) 31 August 2000 (2000-08-31) page 7, line 19 – page 8, line 12; figures 1,2 -----	1,8

 Further documents are listed in the continuation of box C. Patent family members are listed in annex.

## ° Special categories of cited documents :

- °A° document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- °E° earlier document but published on or after the international filing date
- °L° document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- °O° document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- °P° document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- °T° later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- °X° document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- °Y° document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- °&° document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

Date of mailing of the international search report

20 April 2005

03/05/2005

Name and mailing address of the ISA  
 European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
 NL – 2280 HV Rijswijk  
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Innecken, A

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No  
PCT/EP2004/014726

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
GB 698130	A 07-10-1953	NONE	
US 3215171	A 02-11-1965	NONE	
WO 0049988	A 31-08-2000	DE 19940713 A1 01-03-2001 AT 277582 T 15-10-2004 AU 759881 B2 01-05-2003 AU 3422600 A 14-09-2000 BG 64454 B1 31-03-2005 BG 105785 A 28-06-2002 BR 0008423 A 29-01-2002 CA 2362243 A1 31-08-2000 CN 1341009 A 20-03-2002 CZ 20013059 A3 13-02-2002 DE 50007993 D1 04-11-2004 EA 2787 B1 31-10-2002 EE 200100439 A 17-02-2003 EG 22811 A 31-08-2003 WO 0049988 A2 31-08-2000 EP 1156769 A2 28-11-2001 HR 20010614 A1 31-08-2002 HU 0201202 A2 29-07-2002 ID 30509 A 13-12-2001 JP 2002537192 A 05-11-2002 NO 20014083 A 22-08-2001 NZ 513996 A 29-08-2003 PL 350247 A1 02-12-2002 SK 12082001 A3 03-12-2001 TR 200102440 T2 22-04-2002 TW 523482 B 11-03-2003 ZA 200106889 A 28-11-2002	

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/014726

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES  
IPK 7 B65D51/24 A61M15/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 B65D A61M B05C

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	GB 698 130 A (HART-STILL, SYDNEY CHARLES) 7. Oktober 1953 (1953-10-07) Seite 1, rechte Spalte, Zeile 52 – Seite 2, linke Spalte, Zeile 37; Abbildungen -----	8
X	US 3 215 171 A (MITCHELL, JOSEPH M.) 2. November 1965 (1965-11-02) Spalte 1, Zeile 63 – Spalte 2, Zeile 21; Abbildungen 3,4 -----	8
A	WO 00/49988 A (BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH) 31. August 2000 (2000-08-31) Seite 7, Zeile 19 – Seite 8, Zeile 12; Abbildungen 1,2 -----	1,8

 Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"\*&amp;" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

20. April 2005

03/05/2005

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL – 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Innecken, A

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/014726

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung		Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
GB 698130	A	07-10-1953		KEINE		
US 3215171	A	02-11-1965		KEINE		
WO 0049988	A	31-08-2000		DE 19940713 A1 AT 277582 T AU 759881 B2 AU 3422600 A BG 64454 B1 BG 105785 A BR 0008423 A CA 2362243 A1 CN 1341009 A CZ 20013059 A3 DE 50007993 D1 EA 2787 B1 EE 200100439 A EG 22811 A WO 0049988 A2 EP 1156769 A2 HR 20010614 A1 HU 0201202 A2 ID 30509 A JP 2002537192 A NO 20014083 A NZ 513996 A PL 350247 A1 SK 12082001 A3 TR 200102440 T2 TW 523482 B ZA 200106889 A		01-03-2001 15-10-2004 01-05-2003 14-09-2000 31-03-2005 28-06-2002 29-01-2002 31-08-2000 20-03-2002 13-02-2002 04-11-2004 31-10-2002 17-02-2003 31-08-2003 31-08-2000 28-11-2001 31-08-2002 29-07-2002 13-12-2001 05-11-2002 22-08-2001 29-08-2003 02-12-2002 03-12-2001 22-04-2002 11-03-2003 28-11-2002